

Zur Pharmakokinetik von Lipidsenkern, 10. Mitt.^{+) :}Zweiter Beitrag zur Frage der Dehalogenierung des Lipidsenkers Ciprofibrat^{*) **)}

Herbert Oelschläger*, Karl-Heinz Hellwich und Dietrich Rothley

Institut für Pharmazeutische Chemie der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt a.M., Georg-Voigt-Straße 14, D-60054 Frankfurt am Main

Eingegangen am 22. Juni 1993

Pharmacokinetics of Hypolipidemic Agents, X^{+) :}
Second Contribution to the Problem of the Dehalogenation of the Lipid Lowering Agent Ciprofibrate

Das in der Lit. als Metabolit von *rac-1* postulierte Monochlorderivat *rac-2* wurde ausgehend von *rac-3* in vier Stufen dargestellt. Die partielle Dehalogenierung erfolgte mit LiAlH₄, eine neue Zuordnung der entstehenden Stereoisomere NMR-spektroskopisch. Bei oraler Gabe von *rac-1* an Probanden in multiple dose-Studien konnte mit *rac-2* als Referenzsubstanz dieses im Rahmen der Nachweismöglichkeiten (HPLC, UV-Detektor) weder im Plasma noch im Harn nachgewiesen werden.

rac-2 described as a metabolite of *rac-1* was synthesized in four steps starting with *rac-3*. Partial dehalogenation occurs with LiAlH₄. A new structure assignment of the resulting stereoisomers resulted from NMR spectroscopy. After oral administration of *rac-1* in multiple dose studies to volunteers, *rac-2* could not be detected within the limitations of sensitivity of HPLC (UV-detector) in plasma or in urine.

Ciprofibrat (2-[4-(2,2-Dichlorcyclopropyl)phenoxy]-2-methylpropionsäure, *rac-1*) ist ein neuerer Lipidsenker, der im Vergleich zu den in Deutschland bisher verfügbaren Lipidsenkern wesentlich niedriger (100 mg/d) dosiert wird. Dadurch dürfte die Compliance erheblich verbessert werden. Das in zahlreichen europäischen Staaten eingeführte Präparat (Frankreich: Lipanor[®], U.K.: Modalim[®] hat in kontrollierten Studien bei guter Verträglichkeit seine lipoproteinsenkende Wirkung bewiesen. Ciprofibrat erhöht die HDL-Werte¹⁾.

Über die Biotransformation von *rac-1* existieren in der älteren Lit.²⁻⁴⁾ widersprüchliche Angaben, die inzwischen durch unsere Arbeiten⁵⁻⁸⁾ korrigiert wurden. Die postulierten Metabolite (Tab. 1), die als Referenzsub-

stanz nur hypothetischen Charakter haben, da für den Verlust der Methylgruppe aus der Biotransformationsliteratur kein stützender Beweis verfügbar ist.

Im Plasma der Probanden treten nach unseren Untersuchungen nur freies Ciprofibrat und in seltenen Fällen dessen 1-O-β-Glukuronid⁹⁾ sowie die Migrationsprodukte des Glukuronids auf. Im Harn wurde dagegen lediglich das Glukuronid beobachtet. Taucht in diesem freies **1** auf (Hier wie in weiteren Fällen bedeutet die Nennung von **1** ohne den Vermerk "*rac*." ein beliebiges Verhältnis 1:*ent*-1. Entsprechendes gilt für **2**.), so wurde nach unseren Erfahrungen dieses nicht renal eliminiert, sondern durch Spaltung der im Harn stets präsenten β-Glukuronidase gebildet.

Schon früher⁸⁾ zeigten wir, daß von den zwei diastereomeren Enantiomerenpaaren des Monochlor-Ciprofibrat (Metabolit D, Tab. 1) das *cis*-Isomere im Rahmen der Nachweismöglichkeit durch HPLC weder im Plasma noch im Harn von Probanden (nach alkalischer Glukuronidspaltung) auftritt. Die Struktur war aus ¹H-NMR-Spektren abgeleitet worden¹⁰⁾. die endgültige Zuordnung ist aber nur nach der Synthese des *trans*-Enantiomerenpaares möglich, um die wir uns in den letzten Monaten bemüht haben. Verknüpft damit waren biopharmazeutische Untersuchungen, da erst mit beiden Referenzsubstanzen die Frage der partiellen Dehalogenierung durch Analyse von Plasma und Harn von Probanden endgültig entschieden werden kann.

Die Synthese von *rac-2* ging von *trans*-4-(2-Chlorcyclopropyl)anisol (*rac-4*) aus, dessen Synthese auf mehreren Wegen angestrebt wurde¹¹⁾, so z.B. durch Addition von Monochlorcarben an 4-Vinylnisole. Nach langwierigen Vorversuchen erwies sich das abgebildete Reaktionsschema als optimal.

Die Schwierigkeit bei der Darstellung liegt in der Abtrennung der Nebenprodukte *rac-5* und 4-Cyclopropylanisole

Tab. 1: In Lit.²⁾ postulierte Metabolite von *rac-1*

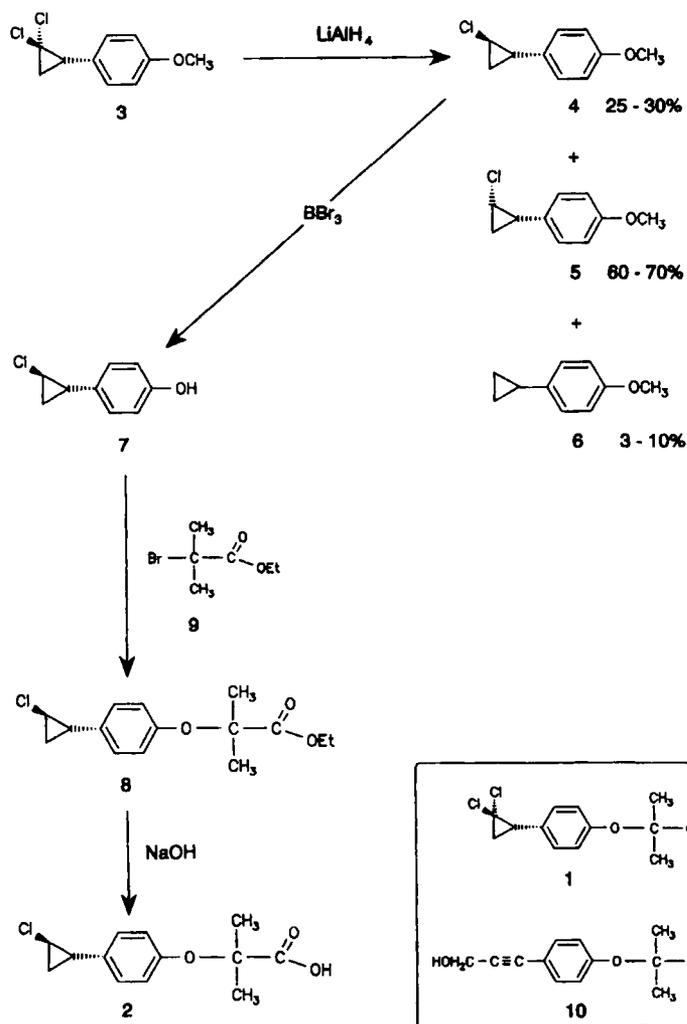
Metabolit	Struktur/Name
A	4-(2,2-Dichlorcyclopropyl)phenol
B	2-(4-Hydroxyphenoxy)-2-methylpropionsäure
C	4-(2,2-Dichlorcyclopropyl)phenyl-isopropyl-ether
D ₁ +D ₂	2-[4-(2-Chlorcyclopropyl)phenoxy]-2-methylpropionsäure (Monochlor-Ciprofibrat, 2 diastereomere Enantiomerenpaare)
E	2-[4-(Cycloprop-2-enyl)phenoxy]propionsäure

stanzen synthetisiert worden sind, konnten bei multiple dose-Studien nach Gabe von *rac-1* im Plasma und Harn zahlreicher Probanden im Bereich der Nachweisgrenze (ca. 25 ng/ml) nicht detektiert werden. Der chlorfreie "Metabolit" E (Tab. 1) mit nicht konjugierter Doppelbindung im Dreiring

^{+) 9. Mitt.: s. Lit.¹⁵⁾}

⁾ Hersteller: Laboratories Winthrop, 92-98 Bal. Victor-Hugo, F-92115 Clichy

^{**)} Herrn Prof. Dr. Theodor Wieland, Heidelberg, mit den besten Wünschen zum 80. Geburtstag in freundschaftlicher Verbundenheit gewidmet.



Schema 1

(6). Sie gelingt durch vielfache SC mit n-Hexan an basischen Al₂O₃. Zur Zuordnung von *rac*-4 und *rac*-5 dienen die ¹H-NMR-Spektren (Abb. 1).

Auffallend sind zunächst die relativ starke Hochfeldverschiebung des CHCl-Signals um 0.3 ppm in *rac*-4 und die deutliche Trennung der Signale für die beiden H-Atome der CH₂-Gruppe in *rac*-5. Der Vergleich zweier MINIT[®]-Modelle zeigt, daß in der *trans*-Verbindung das H-Atom der CHCl-Gruppe bei der Rotation des Dreirings im zeitlichen Mittel relativ nahe an den Anisotropiekegel des aromatischen Ringes kommt, während das in der *cis*-Verbindung nicht möglich ist. Demnach sollte diejenige Verbindung *rac*-4 sein, deren CHCl-Signal stärker hochfeldverschoben ist. Dies würde der bisherigen Zuordnung⁸⁾ durch Entschlüsselung der Kopplungskonstanten aus den Multipletts der *cis*-Verbindung entsprechen¹⁰⁾.

Da sich jedoch die beiden Signale für die CH₂-Gruppe der *trans*-Verbindung überlagern, wurde hier die aufwendige Bestimmung der Kopplungskonstanten nicht mehr vorgenommen. Ein Vergleich der relativen Breite der Multipletts ist dennoch möglich, da die *cis*-Kopplungen im Dreiring normalerweise größer sind als die *trans*-Kopplungen. So hat das benzyliche H in der *cis*-Verb. ein *trans*- und zwei *cis*-ständige benachbarte H-Atome und zeigt daher ein brei-

teres Multiplett als in der *trans*-Verb., in der es nur ein *cis*- aber zwei *trans*-ständige Nachbar-H-Atome hat. Analog ist auch das Multiplett für die CHCl-Gruppe in der *cis*-Verb. breiter. Ein Vergleich der Signallagen der arom. H mit dem Spektrum der Dichlorverbindungen (*rac*-3)¹⁰⁾ läßt darüber hinaus identische Signallagen für *rac*-5 und *rac*-3 erkennen, während die Aromatensignale bei *rac*-4 unterschiedlich stark hochfeldverschoben sind, was mit der großen räumlichen Entfernung des Chloratoms vom arom. Ring in *rac*-4 in Einklang steht.

Diese Zuordnung entspricht den Literaturerfahrungen, die mit den physikalischen Konstanten bei *cis*-/*trans*-Isomeren gesammelt worden sind. *rac*-5 ist eine farblose Flüssigkeit, während *rac*-4 Kristalle vom Schmp. 42-43°C bildet. In Lit.¹²⁾ findet sich der Schmp. 38°C, der aber fälschlicherweise dem *cis*-Derivat *rac*-5 zugeordnet wurde.

Zur Absicherung der von uns getroffenen Zuordnung wurde der NOE zwischen dem H-Atom der CHCl-Gruppe und den arom. 3-H und 5-H für beide Verbindungen gemessen. Wie erwartet, konnte in *rac*-4 ein ausgeprägter NOE

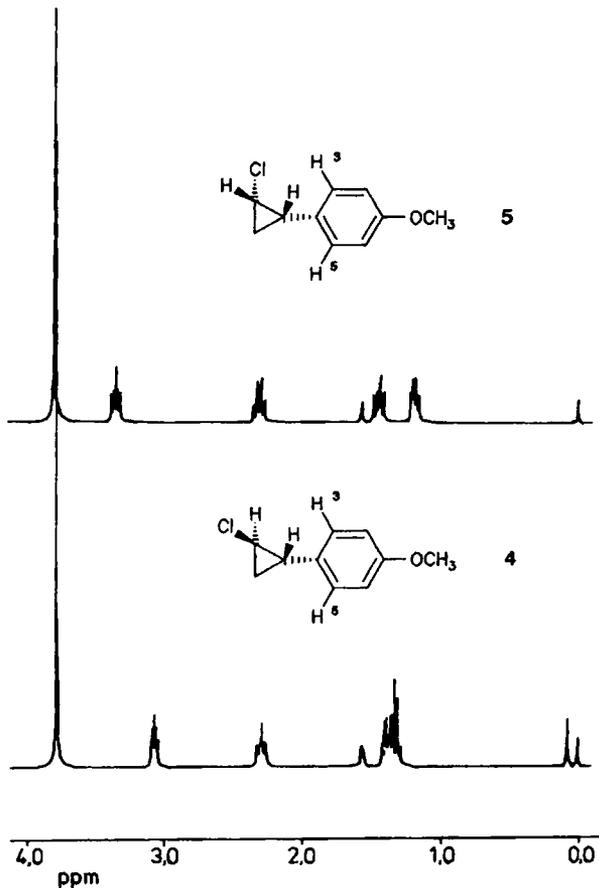


Abb. 1: ¹H-NMR-Spektren (300 MHz) von *rac-4* und *rac-5*

gefunden werden, während er in *rac-5* kaum meßbar war. Diese Zuordnung entspricht auch der in Lit.¹³⁾ berichteten NMR-spektroskopischen Zuordnung der Isomeren des 1-Chlor-2-phenylcyclopropan.

Die weiteren Syntheseschritte verliefen mit guten Ausbeuten. Die Demethylierung ergibt stets Resultate zwischen 90-100%. Bei den zwei letzten Stufen treten in geringem Maße Isomerisierungen ein. So erfolgt bei der Veretherung mit 2-Brom-2-methylpropionsäureethylester (**9**) im unteren Prozentbereich (1-2%) Epimerisierung zum *cis*-Isomer, während bei der alkalischen Hydrolyse zum Teil eine Öffnung des Cyclopropanrings eintritt. Die Hochreinigung des erhaltenen Produktes vom Schmp. 85-92°C war bisher nicht möglich. Sein NMR-Spektrum entspricht dem von *rac-2*.

Mit Hilfe von *rac-2* was es nunmehr möglich, die Frage zu beantworten, ob *rac-1* bei der Körperpassage partiell dehalogeniert wird. Abb. 2 zeigt, daß sich die beiden Monochloridivate von *rac-1* in dem eingesetzten HPLC-System hinsichtlich ihrer Retentionszeiten deutlich unterscheiden. Während **1** $t_R = 39.0$ min zeigt, tauchen die weniger lipophilen Enantiomerenpaare *rac-2* und sein *cis*-Isomer bei $t_R = 36.6$ min bzw. $t_R = 33.4$ min auf. Die Prüfung wurde mit zwei gesunden männlichen Probanden durchgeführt, die in 4 Wochen täglich 200 mg bzw. 100 mg *rac-1* einnahmen, insgesamt also 5.6 g bzw. 2.8 g. Um die Ausscheidung zu kontrollieren, wurde während 50 Tagen von

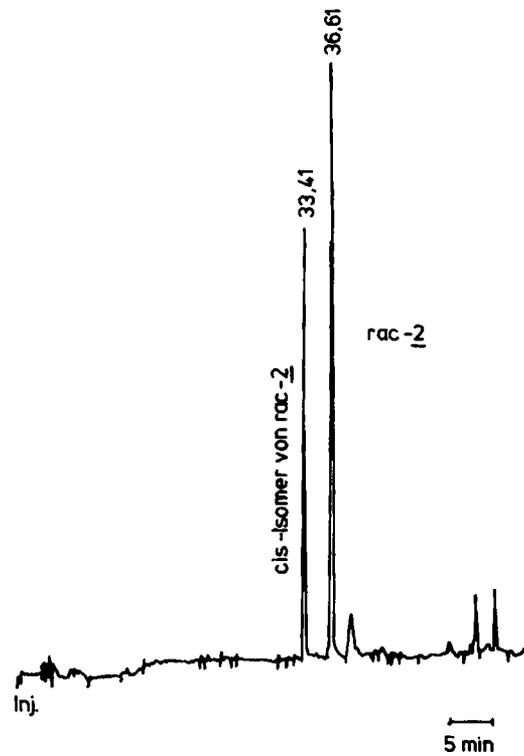


Abb. 2: Chromatogramm von *rac-2* und seinem *cis*-Isomeren

beiden Probanden der 24 h-Sammelharn nach Glukuronidspaltung HPLC analysiert (230 nm). Bei partieller Dehalogenierung dürfte erwartet werden, daß sich **2** und sein *cis*-Isomer durch kontinuierliche Peakvergrößerung bei den

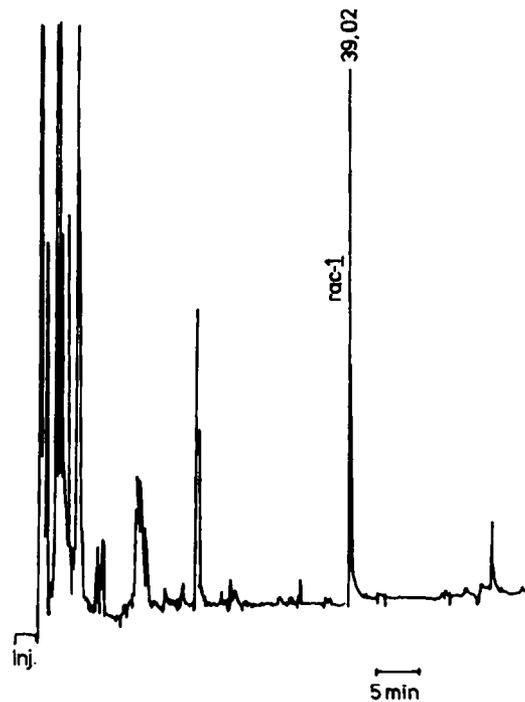


Abb. 3: Chromatogramm des Harnes eines Probanden nach Gabe von *rac-1*

ermittelten Retentionszeiten im Rahmen der Nachweisgrenze zu erkennen geben. Die Nachweisgrenze lag im Bereich von 0.5-1% der im gleichen Zeitraum als Glukuronid ausgeschiedenen Menge **1**.

Die Kontrollen aller 50 Harn- und Plasmaproben der beiden Probanden ergaben keinen signifikanten Hinweis auf das Auftreten von **2** und seinem *cis*-Isomeren durch kontinuierlich zunehmende Peakvergrößerung. Abb. 3 zeigt das Chromatogramm des Harnes eines der beiden Probanden, der über 20 Tage 100 mg/d *rac*-**1** eingenommen hatte (nach alkalischer Glukuronidspaltung). Weder bei $t_R = 36.6$ min noch bei $t_R = 33.4$ min verrät ein deutlicher Peak die Präsenz von **2** bzw. seinem *cis*-Isomeren. Dieses Ergebnis stimmt mit den Befunden bei Einzeldosierung von *rac*-**1** überein, die in zahlreichen früheren Metabolismusstudien von uns erhoben worden sind, nämlich daß *rac*-**1** außer dem zu 90-95% der verabfolgten Dosis nachgewiesenen 1-*O*- β -Glukuronid keinen im Harn auftretenden Metaboliten in nennenswerter Menge bildet. Auch in den gegen Ende der Medikation untersuchten Plasmaproben der zwei Probanden war kein **2**, sondern nur **1** präsent.

Ob durch Öffnung des Cyclopropanringes stark polare Metabolite in geringer Menge entstehen, wird z.Zt. von uns untersucht. Unter extrem drastischen Bedingungen (56 h Erhitzen unter Rückfluß in N-NaOH) haben Al Dulayymi et al.¹⁴ als Hauptdegradationsprodukt einen halogenfreien Propargylalkohol (**10**) festgestellt.

Wir sind z.Zt. damit beschäftigt, durch eine GC-MS-Untersuchung der Harn- und Plasmaproben die Frage der Dehalogenierung von *rac*-**1** definitiv zu entscheiden.

Wir möchten nicht ausschließen, daß durch fakultative und obligate Anaerobier eine Dehalogenierung im Intestinaltrakt eintreten kann. Der Anteil von **1**, der bei Einzeldosierung als Glukuronid mit der Galle ausgeschieden wird, ist relativ gering¹⁵. Allerdings besteht die Möglichkeit, daß bei Langzeitmedikation die biliäre Exkretion prozentual zunimmt. Dabei ist zu berücksichtigen, daß nach neuen Untersuchungen unseres Arbeitskreises¹⁶ das (*R*)-(+)-Enantiomer des Ciprofibrat (*ent*-**1**) fünf- bis zehnfach höhere Plasmaspiegel liefert als das (*S*)-(-)-Enantiomer (Dauerdosierung von 100 mg/d *rac*-**1** an Probanden über 4 Wochen, Vergleich der c_{\min}^{ss} -Werte).

Zusammenfassend kann als vorläufiges Ergebnis festgehalten werden, daß der Literaturbefund (1983)² über die Monodehalogenierung im Rahmen der Nachweisgrenze von *rac*-**2** und seinem *cis*-Isomer praktisch nicht zutrifft.

Wir danken Herrn Dipl.-Ing. (FH) Bihler für die Aufnahme der NMR-Spektren und der Deutschen Forschungsgemeinschaft sowie dem Fonds der Chemischen Industrie, Frankfurt am Main, für finanzielle Unterstützung.

Experimenteller Teil

1. Synthesen

1.1 *trans*- und *cis*-4-(2-Chlorcyclopropyl)anisol (*rac*-**4** und *rac*-**5**)

4.9 g (22.57 mmol) 4-(2,2-Dichlorcyclopropyl)anisol (*rac*-**3**), erhalten aus 4-Vinylnisol durch Addition von Dichlorcarben gemäß¹⁰, werden

unter N₂ zu einer Suspension von 1.5 g (39.5 mmol) LiAlH₄ in 35 ml absol. Diethylether gegeben und bei Raumtemp. gerührt. Die Reaktion wird gc (Carlo Erba Vega 2000 mit FID, Säule: DB5 30 m x 0.25 mm, J. & W. Scientific) verfolgt. Wenn sich die Reaktion verlangsamt oder zum Stillstand kommt, werden getrennt kleinere Anteile von absol. Diethylether und LiAlH₄ zugesetzt. Nach vollständigem Umsatz des Eduktes (1-7 d), wird das überschüssige LiAlH₄ durch 7 proz. HCl unter Eiskühlung zerstört. Evtl. ausgefallenes Aluminiumhydroxid wird durch Zusatz von konz. HCl in Lösung gebracht. Nach Phasentrennung wird die organ. Phase über K₂CO₃ getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Aus dem Rohprodukt wird das durch vollständige Dehalogenierung in geringer Menge (3-10%) entstandene **6** über eine 30cm-Vigreuxkolonne i. Ölpumpenvak. herausdestilliert (23°C/0.01 Torr; Schmp. 19-20°C).

Der Destillationsrückstand wird durch wiederholte SC mit n-Hexan an Al₂O₃ 90/Merck (Aktivitätsstufe II-III, durch Zusatz von 1.5 Gew.-% H₂O weiter desaktiviert) (Säule 135 g Al₂O₃, Länge 70 cm, ϕ 1.7 cm) in die Diastereomeren *rac*-**4** und *rac*-**5** getrennt, wobei zuerst *rac*-**4** (Schmp. 42-43°C aus n-Hexan, Lit.¹²: 38°C, dort *rac*-**5** zugeordnet) eluiert wird.

rac-**5**: Sdp_{0.005} = 50.5 - 51.5°C (Lit.¹²); Sdp₉ = 124-126°C, dort *rac*-**4** zugeordnet; n_D^{23} = 1.5536; n_D^{28} = 1.5505. Ausb.: *rac*-**4**: 25-30%; *rac*-**5**: 60-70%.

rac-**4** und *rac*-**5** sind nach den ¹H-NMR-Spektren (300 MHz) und der GC frei von Verunreinigungen.

EA: C₁₀H₁₁ClO (182.7) Ber. C 65.8 H 6.07 Cl 19.4 O 8.8

rac-**4** Gef. C 65.7 H 6.07 Cl 19.5 O 8.7

rac-**5** Gef. C 65.7 H 5.90 Cl 19.6 O 8.9

IR: *rac*-**4** (KBr): 3110-2880 (CH); 2835 (OCH₃); 2010; 1615, 1580, 1520 (C=C); 1380 (w); 1360 (w); 1120; 1095; 1070; 825; 805; 730; 700; 675 cm⁻¹.

rac-**5** (Film): 3140-2860 (CH); 2835 (OCH₃); 2060; 1890; 1615, 1585, 1520 (C=C), 1370 (s); 1115; 1085; 830; 805; 745; 680; 655; 635 (Schulter) cm⁻¹.

MS für *rac*-**4** und *rac*-**5** identisch: m/z = 184 (M⁺, ³⁷Cl, 8%), 182 (M⁺, ³⁵Cl, 23%), 183 (2), 148 (12), 147 (100).

¹H-NMR (CDCl₃): *rac*-**4** (Abb. 1) δ (ppm) = 1.28-1.41 (m, 2H, CH₂), 2.25-2.32 (m, 1H benzyl.), 3.04-3.09 (m, 1H, CHCl), 3.78 (s, CH₃), 6.80-6.85 und 6.97-7.02 (2m, 2 x 2H arom.).

rac-**5** (Abb. 1) δ (ppm) = 1.15-1.21 und 1.40-1.48 (2m, 2H, CH₂), 2.26-2.34 (m, 1H benzyl.), 3.31-3.38 (m, 1H, CHCl), 3.80 (s, CH₃), 6.85-6.90 und 7.16-7.21 (2m, 2 x 2H arom.).

1.2 *trans*-4-(2-Chlorcyclopropyl)phenol (*rac*-**7**)

2 g (10.95 mmol) *rac*-**4** werden in 40 ml absol. CH₂Cl₂ gelöst und unter Eiskühlung mit 1.2 ml (12.7 mmol) BBr₃ (Fluka, Buchs/Schweiz) versetzt. Man rührt 24 h unter allmählicher Erwärmung auf Raumtemp. und gießt in 100 ml Eiswasser. Nach Phasentrennung wird die org. Phase 3x mit je 30 ml 8 proz. NaOH extrahiert. Darauf säuert man mit 37 proz. HCl an, extrahiert mit CH₂Cl₂, trocknet die CH₂Cl₂-Phase über Na₂SO₄ und befreit vom Solvens: 1.75 g (94%) bräunliche Kristalle, die bei 38-44°C schmelzen. Zur Reinigung wird eine SC an Kieselgel 60/Merck (65 g) durchgeführt (Länge 70 cm, ϕ 1.7 cm), Eluens: n-Hexan/Ethylacetat 9+2. Das Produkt wird durch Extrahieren mit n-Pentan in einer Soxhlet-Apparatur von restlichen Verunreinigungen befreit: farblose Kristalle vom Schmp. 41.5-43°C, die sich beim längeren Stehen im Licht gelb-braun verfärben und nach Umkristallisieren aus n-Pentan bei 47-47.5°C schmelzen. Eine NMR-Analyse zeigte, daß die Kristalle n-Pentan adsorbieren oder einlagern.

IR (KBr): 3700-3000 (OH); 3040 (CH); 1615, 1595 (beide w), 1515 (s) (C=C); 820; 675 cm⁻¹. - MS: m/z = 170 (M⁺, ³⁷Cl, 4%), 168 (M⁺, ³⁵Cl, 11.5), 169 (2), 167 (3), 133 (100), 105 (61). - ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 0.88 (t, n-Pentan), 1.22-1.41 (m, CH₂, überlagert von Pentan), 2.24-2.29 (m, 1H benzyl.), 3.03-3.08 (m, 1H, CHCl), 4.69 (s, 1H, OH), 6.74-6.97 (2m, 2 x 2H arom.).

1.3 *trans*-2-[4-(2-Chlorcyclopropyl)phenoxy]-2-methylpropionsäureethyl-ester (*trans*-Monochlor-Ciprofibrat-ethylester, *rac*-8)

1.5 g (8.9 mmol) *rac*-7, 1.8 g (9.2 mmol) **9** und 3.75 g (27.1 mmol) K₂CO₃ werden mit 11 ml Acetonitril unter Rückfluß gerührt. Nach 7 h werden weitere 1.7 g (8.7 mmol) **9** in 3 ml Acetonitril zugesetzt. Nach einer Gesamtdauer von 57 h läßt man erkalten und saugt von anorganischen Salzen ab. Diese werden mit CH₂Cl₂ gewaschen, die org. Phasen vereinigt und vom Solvens befreit. Das Rohprodukt stellt ein dünnflüssiges gelbes Öl dar, das durch SC an Kieselgel 60/Merck mit CH₂Cl₂ gereinigt wird (70 g, Länge 55 cm, ø 2 cm). Es werden 3 Fraktionen mit unterschiedlichem Reinheitsgrad isoliert, die zusammen 1.45 g wiegen. Das NMR-Spektrum der mittleren Fraktion entspricht der angestrebten Substanz *rac*-8.

IR (Film): 3100-2850 (CH); 1740 (s, C=O); 1615 (m), 1585 (w), 1515 (s) (aromat. C=C); 1475; 1450; 1390; 1370; 680 cm⁻¹. - ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1.25 (t, 3H, J = 7 Hz, CH₂-CH₃), 1.22-1.41 (m, 2H, CH₂ im Dreiring), 1.57 (s, 6H, 2 x CH₃ der Isobuttersäuregruppe), 2.27 (m, 1H benzyl.), 3.04-3.09 (m, 1H, CHCl), 4.23 (q, 2H, J = 7 Hz, CH₂-CH₃), 6.75-6.95 (2m, 2 x 2H arom.).

1.4 *trans*-2-[4-(2-Chlorcyclopropyl)phenoxy]-2-methylpropionsäure (*trans*-Monochlor-Ciprofibrat, *rac*-2)

0.8 g (2.83 mmol) *rac*-8 werden 5 h in 12 ml 3.5 proz. ethanolischer NaOH gerührt. Anschließend dampft man i. Vak. bis fast zur Trockne ein, versetzt mit H₂O, säuert mit 7 proz. HCl an und extrahiert mit Methylchlorid. Der Extrakt wird über Na₂SO₄ getrocknet und vom Solvens befreit: 0.7 g eines gelben Öles, das auf Zusatz von n-Pentan langsam kristallisiert. Die Umkristallisation gelingt am besten mit n-Hexan + CH₂Cl₂ 10+1. Man erhält ein Produkt vom Schmelzbereich 112-116.5°C, das nach ¹H-NMR-Analyse *rac*-2 und ein weiteres Produkt im Verhältnis 1:1 enthält. Aus der Mutterlauge gewinnt man nach Abdampfen des Lösungsmittels und Umkristallisieren des Rückstandes aus n-Hexan 433 mg leicht bräunliche Kristalle vom Schmelzbereich 85-92°C, deren NMR-Spektrum *rac*-2 entspricht.

IR (KBr): 3400-2400 (OH); 3000 (CH), 1705 (s, C=O); 1610, 1580, 1510 (aromat. C=C); 1380; 1365; 1300; 1245; 1160; 1120 cm⁻¹. - MS: m/z = 254 (M⁺, ³⁵Cl, 4.5%), 219 (6), 168 (14), 133 (100), 105 (25). - ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1.30-1.44 (m, 2H, CH₂), 1.59 (s, 6H, CH₃), 2.26-2.32 (m, 1H benzyl.), 3.06-3.11 (m, 1H, CHCl), 6.84-7.01 (2m, 2 x 2H arom.).

2. Biopharmazeutische Versuche

Einem gesunden männlichen Probanden (B.K., 29 Jahre) wurden im Rahmen einer multiple dose-Studie über vier Wochen 200 mg/d *rac*-1 (2

Kapseln zu 100 mg) gegeben (Gesamtdosis 5.6 g). Zur Untersuchung kamen fünf Plasmaproben aus der 4. Woche und der Auswaschphase und ein Aliquot aus dem Sammelharn der letzten Woche. Die HPLC-Analyse (UV-Detektor, 230 nm) erfolgte in der von uns beschriebenen Weise⁷⁾. - Einem weiteren Probanden (K.-H. H., 29 Jahre) wurden analog nur 100 mg/d *rac*-1 gegeben. Die Untersuchung des biologischen Materials erfolgte entsprechend, nur mit dem Unterschied, daß über sechs Wochen täglich der 24 h-Sammelharn geprüft wurde. Die Extraktion aus dem Urin wurde nach der Alkalibehandlung zur Spaltung von evtl. entstandenen Glukuroniden und/oder Sulfaten nicht mit n-Hexan sondern mit Acetonitril vorgenommen, wodurch ein nochmaliges Eindampfen des Extraktes vor der HPLC-Analyse entfiel.

Literatur

- 1 J. Rouffy, B. Chanu, R. Bakir, F. Djian, J. Goy-Loeper, *Atherosclerosis* **1985**, *54*, 273-281. - A.G. Olsson, L. Orö, *Atherosclerosis* **1982**, *42*, 229-243.
- 2 H. Städter, Dissertation, Freie Universität Berlin, **1983**.
- 3 K.-H. Beyer, H. Städter, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1982**, *315*, 1049-1051.
- 4 C. Davison, D. Benziger, A. Fritz, J. Edelson, *Drug Metab. Dispos.* **1975**, *3*, 520-524.
- 5 H. Oelschläger, D. Rothley, W. Schmidt, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1988**, *321*, 367-370.
- 6 H. Oelschläger, D. Rothley, K.-H. Hellwich, W. Schmidt, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1989**, *322*, 337-342.
- 7 H. Oelschläger, D. Rothley, K.-H. Hellwich, W. Schmidt, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1989**, *322*, 629-632.
- 8 H. Oelschläger, K.-H. Hellwich, D. Rothley, W. Schmidt, *Sci. Pharm.* **1989**, *57*, 367-374.
- 9 H. Oelschläger, C. Kohl, D.W. Armstrong, D. Rothley, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1991**, *324*, 505-508.
- 10 K.-H. Hellwich, Diplomarbeit, Universität Frankfurt a.M., **1989**.
- 11 K.-H. Hellwich, Dissertation, Universität Frankfurt a.M. (in Vorbereitung).
- 12 S.S. Mochalov, V.V. Karpova, Yu.S. Shabarov, *Zh. Org. Khim.* **1980**, *16*, 571-579; *J. Org. Chem. USSR* **1980**, *16*, 495-503; *Chem. Abstr.* **1980**, *93*, 70396e.
- 13 W.L. Dilling, *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 960-963.
- 14 J.R. Al Dulayymi, M.S. Baird, S.J. Byard, G. Carr, G.J. Ellames, J.W. Firth, J.M. Herbert, M.A. Donald, P.R. Vojvodic, L.M. Wrench, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1993**, 43-48.
- 15 H. Oelschläger, D. Rothley, D. Schröder, S. Scherm, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1992**, *325*, 701-704.
- 16 H. Oelschläger, D. Rothley, Veröffentlichung in Vorbereitung, vorge-tragen beim XIIIth Eurofibrates Meeting, Paris, 10.-11.7.1992.

[Ph167]